

ON

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85101326.8.

22 Anmeldetag: 08.02.85

51 Int. Cl.⁴: **C 07 D 417/04**
C 07 D 513/04, C 07 D 213/85
C 07 D 417/14, C 07 D 471/04
C 07 D 215/54, C 07 D 401/04
C 07 D 401/06, C 07 D 401/12
C 07 D 401/14, C 07 D 413/04

30 Priorität: 22.02.84 DE 3406329

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.09.85 Patentblatt 85/37

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
Haftung
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: Juraszyk, Horst, Dr.
Kleiner Ring 14
D-6104 Seeheim 1(DE)

72 Erfinder: Enenkel, Hans-Joachim, Dr.
Wingertsbergstrasse 5
D-6100 Darmstadt(DE)

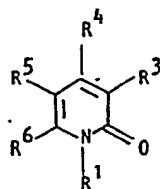
72 Erfinder: Minck, Klaus Otto, Dr.
Büchestrasse 8
D-6105 Ober-Ramstadt(DE)

72 Erfinder: Schliep, Hans-Joachim, Dr.
Weingartenstrasse 16
D-6109 Mühlthal(DE)

72 Erfinder: Piulats, Jaime, Dr.
Rvds. Quintin Mallo pe 2
Barcelona 30(ES)

54 Pyridone.

57 Neue 2(1H)-Pyridone der allgemeinen Formel I



(1)

worin

R¹ sowie R³ bis R⁶ die in Patentanspruch 1 angegebene
Bedeutung haben,
sowie die entsprechenden Lactimester und Salze zeigen
positiv inotrope Wirkungen.

Pyridone

Die Erfindung betrifft neue 2(1H)-Pyridone, vor- und nachstehend kurz als "2-Pyridone" bezeichnet, der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1

5 worin

R^1 H, A oder Benzyl,

R^3 H, CN, CONH_2 , COOH, COOA, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ oder NH_2 ,

R^4 H, A, $\text{A}_2\text{N-CH=CH-}$, Ar-alkyl,
OH, OA, SA, SO-A, $\text{SO}_2\text{-A}$ oder NR^7R^8 ,

10 R^5 H, $\text{R}^9\text{-CHR}^{10}\text{-CO-}$, $\text{A}_2\text{N-CH=CR}^{10}\text{-CO-}$, Ar, Py,
unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch
 R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Thiazolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl oder
Imidazopyridyl,

15 R^6 H, A, COOA oder zusammen mit R^{10} eine $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$
oder -CH=CH- Gruppe,

A Alkyl,

Ar Phenyl oder ein- bis dreifach durch A, OA,

20 F, Cl, Br, J, CF_3 , OH, NO_2 , NH_2 , ANH, A_2N ,
CN, CONR^7R^8 , COOH, COOA, $\text{CH}_2\text{CONR}^7\text{R}^8$, CH_2COOH ,
 CH_2COOA , OCH_2COOH , OCH_2COOA , SA, SO-A, SO_2A ,
Phosphonomethyl, Alkylphosphonomethyl, Dialkyl-
phosphonomethyl, AO-alkyl, AS-alkyl, Ar', Ar'O,
Ar'-thioalkyl, Hydroxyalkyl und/oder Imidazolyl
substituiertes Phenyl,

25 Ar' Phenyl oder Fluorphenyl,

Py 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder einfach durch A, OA,
F, Cl, Br, J, NO_2 , CN, CONH_2 , COOH, N-Oxido-
sauerstoff oder Pyridyl substituiertes 2-, 3-
oder 4-Pyridyl,

30 R^7 H, A, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Dihydroxyalkyl,
AO-alkyl, Ar, Py, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N-alkyl}$, Ar-alkyl,
Ar-hydroxyalkyl, Indanyl, Py-alkyl, 1- R^{14} -pi-
peridyl oder 2-(4-Methyl-5-imidazolylmethyl-
35 thio)-ethyl,

- R^8 H, A, Hydroxyalkyl, Ar, Ar-alkyl, H-CO-, A-CO-, Ar-CO-, Py-CO-, Ar-alkyl-CO-, COOA oder CONHA,
- 5 R^7 und R^8 zusammen auch $A_2N-CH=$ oder eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 C-Atomen, die durch -O- oder -NR¹⁵- unterbrochen und/oder ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, A, Ar-alkyl, COOH, COOA oder $ArCH_2OCO-$ substituiert sein kann,
- 10 R^9 H, H-CO-, AO-CO-, A-CO-, Cl, Br, OH, OA, A-COO-, CF_3COO- , $A-SO_2-O-$, $Ar-SO_2-O-$, SCN, 2-Imidazolylthio, 2-Benzimidazolylthio, Ar-CO-, Py-CO-, Furoyl oder Thenoyl,
- 15 R^{10} H, A oder zusammen mit R^6 eine $-CH_2CH_2-$ oder $-CH=CH-$ Gruppe,
- R^{11} H, A, Alkenyl, AO-alkyl, R^7R^8N-CO- , $R^7R^8N-CO-CH_2-$, $AOOC-CH_2-$, CN, $CN-CH_2-$, Ar, Ar-alkyl, ArO-alkyl, ArS-alkyl, ArSO-alkyl, ArSO₂-alkyl, Ar-alkyl-O-alkyl, Ar-alkenyl,
- 20 Py, Py-alkyl, Pyrimidyl, F, Cl, Br, J, OH, SH, OA, SA, SO-A, SO₂-A, NR⁷R⁸ oder 2-Oxo-1,2-dihydro-4-(A-CO)-5-A-pyridyl,
- R^{12} und R^{13} jeweils H, A, Ar-alkyl, H-CO-, A-CO-, Ar-CO- oder Ar-alkyl-CO- oder zusammen eine Alkylengruppe mit 4 oder 5 C-Atomen, die durch -O- oder -NR¹⁵- unterbrochen und/oder ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, A, Ar-alkyl, COOH, COOA oder $Ar-CH_2O-CO-$ substituiert sein kann,
- 30 R^{14} H, Formyl, COOA oder Benzyl,
- R^{15} H, A, Hydroxyalkyl, Dihydroxyalkyl, A_2N -alkyl, A-CO-, Ar, Thienyl, Ar-alkyl, $R^{12}R^{13}N-CO-CH_2-$, Ar-CO-, Furoyl, Thenoyl, H_2N-CO- , ANH-CO-, ArNH-CO- oder A-COO-alkyl
- 35 bedeuten,

worin die Alkyl- und Alkenylgruppen jeweils bis zu
6 C-Atome besitzen,

worin ferner

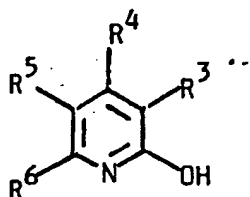
- (a) nur zwei der Reste R^3 bis R^6 H bedeuten können,
- 5 (b) R^5 nur dann H sein kann, wenn gleichzeitig R^4
Ar-alkyl oder NR^7R^8 bedeutet,
- (c) R^5 nur dann Ar, Py, unsubstituiertes Thiazolyl,
unsubstituiertes Imidazolyl, unsubstituiertes
10 Pyrazolyl oder unsubstituiertes Isoxazolyl sein
kann, wenn gleichzeitig R^4 A, $A_2N-CH=CH-$,
Ar-alkyl, OH, OA, $SO-A$, SO_2-A oder NR^7R^8 und/
oder R^6 COOA bedeuten,
- (d) R^5 nur dann CH_3-CO- oder $A-CH_2-CO-$ sein kann,
wenn gleichzeitig R^4 $A_2N-CH=CH-$, Ar-alkyl, OH,
15 OA, $SO-A$, SO_2-A oder NR^7R^8 und/oder R^6 COOA
bedeuten,
- (e) R^5 und R^6 zusammen nur dann $-COCH_2CH_2CH_2-$
sein können, wenn gleichzeitig R^3 CN, COOH,
COOA, $COOCH_2C_6H_5$ oder NH_2 und/oder R^4 A,
20 $A_2N-CH=CH-$, Ar-alkyl, OH, OA, $SO-A$, SO_2-A
oder NR^7R^8 bedeuten,

sowie die entsprechenden Lactimester und die Salze
der Verbindungen der Formel I.

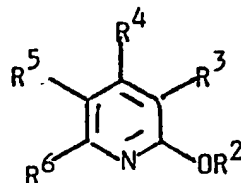
Die Verbindungen der Formel I, in denen R^1 H bedeutet,
25 können auch in tautomeren Formen, z.B. in Form der
tautomeren Lactime (2-Hydroxypyridine) der Formel I'
vorliegen. Die Erfindung erstreckt sich auch auf alle

4
- ~~17~~ -

tautomerer Formen der Verbindungen sowie auch auf die entsprechenden Lactimester (2-Hydroxypyridinester) der Formel IX



I'



IX

5 worin R² eine Acylgruppe bedeutet, vorzugsweise H-CO-, A-CO-, Ar-CO-, Py-CO-, Ar-alkyl-CO-, COOA, CONHA, A-SO₂- oder Ar-SO₂.

Ähnliche Verbindungen sind bekannt aus:

10 EP-OS 0074091; EP-OS 0089022;
DE-OS 26 46 469; DE-OS 31 06 460;
US-PS 4264609; US-PS 4312875; US-PS 4313951;
Chem.Abstr. 80, 133202r (1974); 83, 193029m;
83, 206076b;
J.Chem.Soc.Perkin Trans. I 1978(6) 549-553,
554-558, 857-862.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können. Diese Aufgabe wurde durch die
5 Bereitstellung der Verbindungen der Formel I, ihrer Lactimester und ihrer Salze gelöst.

Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine Wirkung auf
10 den Blutdruck, die Herzkraft (positiv inotrope Wirkung) und eine Ulcus-Wirkung. Die Blutdruck- und Herzwirkung kann z.B. an narkotisierten oder wachen Hunden, Katzen, Affen oder Minischweinen, die positiv inotrope Wirkung auch an isolierten Herzpräparationen
15 (z.B. Vorhof, Papillarmuskel oder perfundiertes Ganzherz) von Ratte, Meerschweinchen oder Katze ermittelt werden, z.B. nach Methoden, wie sie in der DE-OS 26 46 469 oder in Arzneimittelforschung, Band 31 (I) Nr. 1a (1981), Seiten 141 bis 170,
20 beschrieben sind.

Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.
25

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, ihre Lactimester und ihre Salze.

In den genannten Resten ist A eine vorzugsweise unverzweigte Alkylgruppe, die vorzugsweise 1 - 4, insbesondere 1, 2 oder 3 C-Atome hat und bevorzugt für Methyl, ferner bevorzugt für Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl (3-Methylbutyl), Hexyl oder Isohexyl (4-Methylpentyl) steht, ferner auch z.B. für 1- oder 2-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl (Neopentyl), 1-Ethylpropyl, 1-, 2- oder 3-Methylpentyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1-Methyl-1-ethylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Dementsprechend ist A-CO- vorzugsweise Acetyl oder Propionyl, weiterhin bevorzugt Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Capronyl oder Heptanoyl. COOA ist bevorzugt Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl. $A_2N-CH=CH-$ ist bevorzugt 2-Dimethylaminovinyl oder 2-Diethylaminovinyl. OA ist bevorzugt Methoxy oder Ethoxy. SA ist bevorzugt Methylthio oder Ethylthio. SO-A ist bevorzugt Methylsulfinyl oder Ethylsulfinyl. SO_2-A ist bevorzugt Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl. $A_2N-C=CR^{10}-CO-$ ist bevorzugt $(CH_3)_2N-C=CR^{10}-CO-$ oder $(C_2H_5)_2N-C=CR^{10}-CO-$. ANH ist bevorzugt Methylamino oder Ethylamino. A_2N ist bevorzugt Dimethylamino oder Diethylamino. AO-alkyl ist bevorzugt Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl oder 2-Ethoxyethyl. AS-alkyl ist bevorzugt Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, 2-Methylthioethyl oder 2-Ethylthioethyl. Hydroxyalkyl ist bevorzugt 2-Hydroxyethyl, ferner auch Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 1-, 2- oder 3-Hydroxypropyl. Dihydroxyalkyl ist bevorzugt

- 2,3-Dihydroxypropyl. CONHA ist bevorzugt N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl. A-COO- ist bevorzugt Acetoxy oder Propionoxy. A-SO₂-O- ist bevorzugt Methan- oder Ethansulfonyloxy. A₂N-CH= ist bevorzugt
- 5 (CH₃)₂N-CH=, ferner auch bevorzugt (C₂H₅)₂N-CH=. A₂N-alkyl ist bevorzugt 2-Dimethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl, 2- oder 3-Dimethylamino-propyl, 2- oder 3-Diethylaminopropyl. ANH-CO- ist bevorzugt N-Methyl-carbamoyl oder N-Ethyl-carbamoyl.
- 10 Alkenyl ist vorzugsweise unverzweigt, hat insbesondere 2 - 4, bevorzugt 3 C-Atome und steht bevorzugt für Allyl, ferner für Vinyl, 1-Propen-1-yl, Butenyl wie 1-Buten-1-yl, 2-Buten-1-yl, 3-Buten-1-yl, Pentenyl wie 1-Penten-1-yl, 2-Penten-1-yl, 3-Penten-1-yl.
- 15 Die Alkenylgruppen können aber auch verzweigt sein; Beispiele dafür sind 1-Methyl-2-propen-1-yl, 1-Methyl-2-buten-1-yl, 2-Methyl-3-buten-1-yl, 1,1-Dimethyl-2-propen-1-yl.
- Ar ist bevorzugt Phenyl oder einfach substituiertes
- 20 Phenyl, insbesondere o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-Butylphenyl, o-, m- oder p-Isobutylphenyl, o-, m- oder p-Hexylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder
- 25 p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Propoxyphenyl, o-, m- oder p-Isopropoxyphenyl, o-, m- oder p-Butoxyphenyl, o-, m- oder p-Isobutoxyphenyl, o-, m- oder p-Hexoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder
- 30 p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl,

D
- 2 -

- o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylamino-
phenyl, o-, m- oder p-Ethylaminophenyl, o-, m- oder
p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylethylamino-
phenyl, o-, m- oder p-Diethylaminophenyl, o-, m- oder
5 p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carbamoylphenyl, o-, m-
oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonyl-
phenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder
p-Carboxymethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonyl-
methylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylmethylphenyl,
10 o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Ethyl-
thiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m-
oder p-Ethylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsul-
fonylphenyl, o-, m- oder p-Ethylsulfonylphenyl, o-, m-
oder p-Phosphonomethylphenyl, o-, m- oder p-Methyl-
15 phosphonomethylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphosphono-
methylphenyl, o-, m- oder p-Dimethylphosphonomethyl-
phenyl, o-, m- oder p-Diethylphosphonomethylphenyl, o-,
m- oder p-Methoxymethylphenyl, o-, m- oder p-(2-
Methoxyethyl)phenyl, o-, m- oder p-Methylthiomethyl-
20 phenyl, o-, m- oder p-(2-Methylthioethyl)-phenyl, 2-,
3- oder 4-Biphenyl, 2'-, 3'- oder 4'-Fluor-4-bi-
phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder
p-(p-Fluorphenoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Phenylthio-
methylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxymethylphenyl, o-,
25 m- oder p-(2-Hydroxyethyl)-phenyl.

- Ar kann auch eine zweifach, ferner eine dreifach sub-
stituierte Phenylgruppe sein, worin die Substituenten
gleich oder voneinander verschieden sein können, z. B.
2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl,
30 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl,
2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl,
3,4-Diaminophenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 3-Hydroxy-
4-methoxyphenyl, 3-Nitro-4-hydroxyphenyl, 3-Amino-4-
hydroxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Besonders bevorzugte Reste Ar sind Phenyl, o-, m- und p-Methoxyphenyl, 2,4- und 3,4-Dimethoxyphenyl. Dementsprechend ist Ar-alkyl bevorzugt Benzyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 2,4- oder 3,4-Dimethoxybenzyl, 2-Phenylethyl, 2-(o-, 2-(m- oder 2-(p-Methoxyphenyl)-ethyl, 2-(2,4- oder 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl, und Ar-CO-ist bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, 2,4- oder 3,4-Dimethoxybenzoyl. Ar-SO₂-O- ist bevorzugt Benzol- oder p-Toluolsulfonyloxy. Ar-hydroxyalkyl ist
10 bevorzugt α-Hydroxybenzyl, 1- oder 2-Hydroxy-2-phenylethyl, α-Hydroxy-p-methoxybenzyl oder 1- oder 2-Hydroxy-2-p-methoxyphenylethyl. Ar-alkyl-CO ist bevorzugt Phenylacetyl, 3-Phenylpropionyl, p-Methoxyphenylacetyl oder 3-p-Methoxyphenylpropionyl. ArCH₂OCO- ist bevorzugt
15 Benzyloxycarbonyl oder p-Methoxybenzyloxycarbonyl. Ar-NH-CO- ist bevorzugt N-Phenylcarbamoyl oder N-p-Methoxyphenyl-carbamoyl.

Py steht vorzugsweise für 4-Pyridyl, ferner bevorzugt für 2- oder 3-Pyridyl, weiterhin für 3-, 4-, 5- oder 6-
20 Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 2- oder 3-Ethyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methoxy-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methoxy-3-pyridyl, 2- oder 3-Methoxy-4-pyridyl, 2- oder 3-Ethoxy-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Fluor-2-pyridyl, 2-,
25 4-, 5- oder 6-Fluor-3-pyridyl, 2- oder 3-Fluor-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Chlor-3-pyridyl, 2- oder 3-Chlor-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Brom-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Brom-3-pyridyl, 2- oder 3-Brom-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Jod-2-pyridyl,
30 2-, 4-, 5- oder 6-Jod-3-pyridyl, 2- oder 3-Jod-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Nitro-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Nitro-3-pyridyl, 2- oder 3-Nitro-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Cyan-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Cyan-3-pyridyl,

2-oder 3-Cyan-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Carbamoyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Carbamoyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Carbamoyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Carboxy-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Carboxy-3-pyridyl, 2- oder 3-Carboxy-4-pyridyl, N-Oxido-2-, -3- oder -4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-(2-Pyridyl)-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-(2-Pyridyl)-3-pyridyl, 2- oder 3-(2-Pyridyl)-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-(3-Pyridyl)-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-(3-Pyridyl)-3-pyridyl, 2- oder 3-(3-Pyridyl)-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-(4-Pyridyl)-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-(4-Pyridyl)-3-pyridyl, 2- oder 3-(4-Pyridyl)-4-pyridyl.

Dementsprechend ist Py-alkyl vorzugsweise 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 2-(3- oder 2-(4-Pyridyl)-ethyl, und Py-CO- ist bevorzugt Picolinoyl, Nicotinoyl oder Isonicotinoyl.

Thiazolyl ist bevorzugt 4-Thiazolyl, insbesondere 2-R¹¹-4-thiazolyl oder 2-R¹¹-5-R¹⁰-4-thiazolyl, aber auch 2-Thiazolyl oder 5-Thiazolyl, insbesondere 2-R¹¹-4-R¹⁰-5-thiazolyl.

Imidazolyl ist bevorzugt 4(5)-Imidazolyl, insbesondere 2-R¹¹-4(5)-imidazolyl.

Pyrazolyl ist bevorzugt 3-Pyrazolyl, insbesondere 1-R¹⁰-3-pyrazolyl, 1-R¹¹-5-R¹⁰-3-pyrazolyl oder 2-R¹⁰-5-R¹¹-3-pyrazolyl, oder 5-Pyrazolyl, insbesondere 1-R¹⁰-3-R¹¹-5-pyrazolyl, 3-R¹¹-5-pyrazolyl, 1-R¹¹-3-R¹⁰-5-pyrazolyl, 4-R¹⁰-5-pyrazolyl, 1-R¹¹-4-R¹⁰-pyrazolyl, 3-R¹¹-4-R¹⁰-5-pyrazolyl oder 1,3-Di-R¹¹-4-R¹⁰-5-pyrazolyl.

Imidazopyridyl ist bevorzugt Imidazo[1,2-a]pyridyl, insbesondere 2-Imidazo[1,2-a]pyridyl.

Indanyl ist bevorzugt 1- oder 2-Indanyl. 1-R¹⁴-piperidyl ist bevorzugt 4-Piperidyl, 1-Formyl-4-piperidyl, 1-Methoxycarbonyl-4-piperidyl, 1-Ethoxycarbonyl-4-piperidyl oder 1-Benzyl-4-piperidyl. Furoyl ist bevorzugt 2-Furoyl, aber auch 3-Furoyl. Thenoyl ist bevorzugt 2-Thenoyl, aber auch 3-Thenoyl. Pyrimidyl ist bevorzugt 2-Pyrimidyl, aber auch 4- oder 5-Pyrimidyl. 2-Oxo-1,2-dihydro-4-(A-CO)-5-A-pyridyl ist bevorzugt 2-Oxo-1,2-dihydro-4-acetyl-5-methylpyridyl. Thienyl ist bevorzugt 2-Thienyl, aber auch
10 3-Thienyl.

Im einzelnen bedeutet R¹ vorzugsweise H, in zweiter Linie Methyl, Ethyl oder Benzyl.

R² ist vorzugsweise Ar-CO-.

R³ ist vorzugsweise CN, ferner bevorzugt CONH₂ oder NH₂,
15 weiterhin bevorzugt H oder COOH.

R⁴ ist vorzugsweise H, ferner bevorzugt OA (insbesondere Methoxy), SA (insbesondere Methylthio), NR⁷R⁸, vor allem NH₂, NA₂ (insbesondere Dimethylamino), NH-alkyl-Ar [insbesondere 2-Phenylethylamino, 2-p-Methoxyphenylethylamino, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamino] oder
20 (CH₃)₂N-CH=CH-, weiterhin bevorzugt A (insbesondere Methyl), Ar-alkyl (insbesondere Benzyl oder p-Methoxybenzyl), OH, SO-A (insbesondere SO-CH₃), SO₂-A (insbesondere SO₂-CH₃) oder 2-Hydroxyethylamino.

25 R⁵ ist vorzugsweise R⁹-CHR¹⁰-, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiertes Thiazolyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R¹⁰

und/oder R^{11} substituiertes Imidazolyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Imidazopyridyl, ferner bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Pyrazolyl oder unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Isoxazolyl, weiterhin - unter den in Anspruch 1 angegebenen Bedingungen - auch bevorzugt H, Ar oder Py.

10 R^6 ist vorzugsweise A, insbesondere CH_3 , ferner bevorzugt zusammen mit R^{10} eine $-CH_2CH_2-$ oder $-CH=CH-$ Gruppe, weiterhin bevorzugt H.

15 R^7 ist vorzugsweise H, A (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl), AO-alkyl (insbesondere 2-Methoxyethyl), Ar (insbesondere Phenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl), Py (insbesondere 3-, ferner 2- oder 4-Pyridyl), $R^{12}R^{13}N$ -alkyl (insbesondere 2-Dimethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl oder 2-Morpholinoethyl), Ar-alkyl [insbesondere Benzyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 2-Phenylethyl, 2-p-Methoxyphenylethyl, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl], Indanyl, Py-alkyl [insbesondere 2-(2-Pyridyl)-ethyl, 2-(3-Pyridyl)-ethyl oder 2-(4-Pyridyl)-ethyl] oder 1- R^{14} -piperidyl (insbesondere 1-Benzyl-4-piperidyl), ferner bevorzugt Alkenyl (insbesondere 25 Allyl), Hydroxyalkyl (insbesondere 2-Hydroxyethyl) oder Dihydroxyalkyl (insbesondere 2,3-Dihydroxypropyl).

30 R^8 ist vorzugsweise H, A (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl), Ar (insbesondere Phenyl oder o-, m- oder p-Methoxyphenyl), Ar-alkyl (insbesondere Benzyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl oder 2-o-, 2-m-

13
- 26 -

oder 2-p-Methoxyphenylethyl), H-CO-, A-CO- (insbesondere Acetyl, Propionyl oder Butyryl), Ar-CO- (insbesondere Benzoyl oder p-Methoxybenzoyl), Py-CO- (insbesondere Nicotinoyl oder Isonicotinoyl) oder Ar-alkyl-CO- (insbesondere Phenylacetyl oder p-Methoxyphenylacetyl), ferner bevorzugt CONHA (insbesondere N-Methylcarbamoyl).

R⁷ und R⁸ zusammen sind bevorzugt (CH₃)₂N-CH= oder eine Alkylengruppe mit 3 bis 5, insbesondere 4 oder 5 C-Atomen, die bevorzugt wie angegeben unterbrochen und/oder substituiert sein kann und im einzelnen vorzugsweise -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-NR¹⁵-(CH₂)₂- bedeutet.

R⁷ und R⁸ zusammen bilden also mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, vorzugsweise einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- oder einen in 4-Stellung durch R¹⁵ substituierten Piperazinring, der (sonst) bevorzugt unsubstituiert ist oder bevorzugt durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Gruppen NR⁷R⁸ sind NA-CO-H und NA-COA (N-Alkyl-alkanoylamido, z.B. N-Methyl-formamido, N-Ethyl-formamido, N-Ethyl-acetamido, N-Isopropyl-propionamido) und N-(Ar-alkyl)-CO-H und N-(Ar-alkyl)-COA (N-Aralkyl-alkanoylamido, z.B. N-Benzyl-formamido, N-Benzyl-acetamido, N-p-Methoxybenzyl-formamido, N-p-Methoxybenzyl-acetamido) sowie R¹²R¹³N-alkyl-N-CO-H und R¹²R¹³N-alkyl-N-COA (N-Dialkylaminoalkyl-alkanoylamido, z.B. N-2-Diethylaminoethyl-acetamido).

R¹⁰ ist vorzugsweise H, ferner vorzugsweise zusammen mit R⁶ eine -CH₂CH₂- oder -CH=CH-Gruppe.

R^{11} ist vorzugsweise H, A (insbesondere Methyl), H_2N-CO- , Ar (insbesondere Phenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Diethylphosphonomethylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl), Py (insbesondere 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 4-Methyl-3-pyridyl), Cl oder NR^7R^8 (insbesondere die oben angegebenen Gruppen, z.B. NH_2 ; NHA wie Methylamino, Isopropylamino; $(CH_3)_2N-CH=N-$; NH-Ar wie p-Methoxyanilino; NA_2 wie Dimethylamino, Diisopropylamino; $NA-CO-H$ wie N-Methylformamido, N-Ethyl-formamido; $NA-COA$ wie N-Ethylpropionamido; $N(Ar-alkyl)-COA$ wie N-p-Methoxybenzylacetamido).

Falls in einer Verbindung der Formel I mehrere Substituenten R^{11} enthalten sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

R^{12} ist vorzugsweise H, A (insbesondere Methyl, Ethyl oder Propyl), $H-CO-$, $A-CO-$ (insbesondere Acetyl, Propionyl oder Butyryl), $Ar-CO-$ (insbesondere Benzoyl oder p-Methoxybenzoyl) oder $Ar-alkyl-CO-$ (insbesondere Phenylacetyl, p-Methoxyphenylacetyl oder 3,4-Dimethoxyphenylacetyl).

R^{13} ist vorzugsweise H oder A (insbesondere Methyl, Ethyl oder Propyl).

R^{12} und R^{13} zusammen sind vorzugsweise $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_4-$, $-CO-(CH_2)_3-$, $-CO-(CH_2)_2-CO-$, $-CO-(CH_2)_4-$, $-CO-(CH_2)_3-CO-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_2C_6H_5)-(CH_2)_2-$, $-CH(COOH)-(CH_2)_3-$, $-CH(COOCH_3)-(CH_2)_3-$, $-CH(COOC_2H_5)-(CH_2)_3-$, $-CH(COOC_2H_5C_6H_5)-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$,

- $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-N(C_2H_5)-(CH_2)_2-$,
 $-COCH_2NHCH_2CO-$, $-COCH_2N(CH_3)CH_2CO-$, $-COCH_2N(C_2H_5)CH_2CO-$,
 $-(CO)_2-NH-(CH_2)_2-$, $-(CO)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$,
 $-(CO)_2-N(C_2H_5)-(CH_2)_2-$, $-CH_2CO-N[CH_2CH_2N(CH_3)_2]-COCH_2-$,
 5 $-CO-NH-(CH_2)_2-$, $-CONHCH_2CO-$, $-CON(CH_3)CH_2CO-$,
 $-CON(C_2H_5)CH_2CO-$.

- Besonders bevorzugte Gruppen $R^{12}R^{13}N$ -alkyl sind dementsprechend z.B. 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Ethylaminoethyl,
- 10 3-Ethylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Diethylaminoethyl, 3-Diethylaminopropyl, 2-Formamidoethyl, 3-Formamidopropyl, 2-Acetamidoethyl, 3-Acetamidopropyl, 2-Propionamidoethyl, 3-Propionamidopropyl, 2-Butyramidoethyl, 3-Butyramidopropyl, 2-Benzamidoethyl,
- 15 3-Benzamidopropyl, 2-p-Methoxybenzamidoethyl, 3-p-Methoxybenzamidopropyl, 2-Phenylacetamidoethyl, 3-Phenylacetamidopropyl, 2-p-Methoxyphenylacetamidoethyl, 3-p-Methoxyphenylacetamidopropyl, 2-(3-Phenylpropionamido)-ethyl, 3-(3-Phenylpropionamido)-propyl, 2-(3-p-Methoxyphenylpropionamido)-ethyl,
- 20 3-(3-p-Methoxyphenylpropionamido)-propyl, 2-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionamido]-ethyl, 3-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionamido]-propyl, 2-Pyrrolidinoethyl, 3-Pyrrolidinopropyl, 4-Pyrrolidinobutyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, 2-(2-Methylpiperidino)-ethyl,
- 25 3-(2-Methylpiperidino)-propyl, 2-(2-Oxopyrrolidino)-ethyl, 3-(2-Oxopyrrolidino)-propyl, 2-(2,5-Dioxopyrrolidino)-ethyl, 3-(2,5-Dioxopyrrolidino)propyl, 2-(2-Oxopiperidino)-ethyl, 3-(2-Oxopiperidino)-propyl, 2-(2,6-Dioxopiperidino)-ethyl,
- 30 3-(2,6-Dioxopiperidino)-propyl, 2-(4-Benzylpiperidino)-ethyl, 3-(4-Benzylpiperidino)-propyl, 2-(2-Carboxypyrrolidino)-ethyl, 3-(2-

- Carboxypyrrolidino)-propyl, 2-(2-Ethoxycarbonylpyrrolidino)-ethyl, 3-(2-Ethoxycarbonylpyrrolidino)-propyl, 2-(2-Benzoyloxycarbonylpyrrolidino)-ethyl, 3-(2-Benzoyloxycarbonylpyrrolidino)-propyl, 2-Morpholinoethyl,
- 5 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, 2-Piperazinoethyl, 3-Piperazinopropyl, 2-(2,6-Dioxopiperazino)-ethyl, 3-(2,6-Dioxopiperazino)-propyl, 2-(4-Methyl-2,6-dioxopiperazino)-ethyl, 3-(4-Methyl-2,6-dioxopiperazino)-propyl, 2-(4-Ethyl-2,6-dioxopiperazino)-ethyl, 3-(4-
- 10 Ethyl-2,6-dioxopiperazino)-propyl, 2-(2,3-Dioxopiperazino)-ethyl, 3-(2,3-Dioxopiperazino)-propyl, 2-(4-Methyl-2,3-dioxopiperazino)-ethyl, 3-(4-Methyl-2,3-dioxopiperazino)-propyl, 2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazino)-ethyl, 3-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazino)-propyl, 2-[4-(2-
- 15 Dimethylaminoethyl)-3,5-dioxopiperazino]-ethyl, 2-(2-Oxo-1-imidazolidinyl)-ethyl, 3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-propyl, 2-(2,5-Dioxo-1-imidazolidinyl)-ethyl, 3-(2,5-Dioxo-1-imidazolidinyl)-propyl, 2-(3-Methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-ethyl, 3-(3-Methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-propyl, 2-(3-Ethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-ethyl, 3-(3-Ethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-propyl.

R¹⁴ ist vorzugsweise H, Formyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Benzyl.

- 25 R¹⁵ ist vorzugsweise H, A (insbesondere Methyl oder Ethyl), 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, A₂N-alkyl, z.B. 2-Dimethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, Acetyl, Phenyl, o-, m- und p-Methoxyphenyl, 2-Thienyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, ANH-CO-CH₂-, z.B. N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Iso-
- 30 propylcarbamoylmethyl, A₂N-CO-CH₂-, z.B. N,N-Dimethyl-

oder N,N-Diethylcarbamoylmethyl, Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, 2-Furoyl, 2-Thenoyl, Carbamoyl, ANH-CO-, z.B. N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl, N-Phenylcarbamoyl, N-o-, -m- oder -p-Methoxyphenylcarbamoyl, A-COO-methyl wie Acetoxymethyl.

Besonders bevorzugte Gruppen R^7R^8N (bzw. $R^{12}R^{13}N$), worin R^7 und R^8 (bzw. R^{12} und R^{13}) eine durch $-NR^{15}-$ unterbrochene und wie angegeben substituierte Alkylgruppe bedeuten, sind demnach z.B. Piperazino, 4-Methylpiperazino, 4-Ethylpiperazino, 4-(2,3-Dihydroxypropyl)-piperazino, 2,6-Dioxopiperazino,

4-Methyl-2,6-dioxopiperazino, 4-Ethyl-2,6-dioxopiperazino, 2,3-Dioxopiperazino, 4-Methyl-2,3-dioxopiperazino, 4-Ethyl-2,3-dioxopiperazino, 3,5-Dioxopiperazino, 4-Methyl-3,5-dioxopiperazino, 4-Ethyl-3,5-dioxopiperazino, 4-(2-Dimethylaminoethyl)-3,5-dioxopiperazino, 2-Oxo-1-imidazolidinyl, 2,5-Dioxo-1-imidazolidinyl, 3-Methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl, 3-Ethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen, der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Iz und Iaa bis Iaz ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

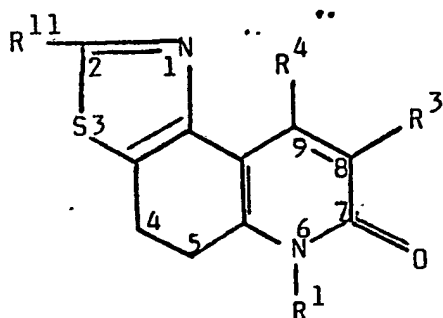
in Ia	R^5	$R^9-CHR^{10}CO-$ bedeutet;
in Ib	R^5	$Cl-CHR^{10}-CO-$ oder $Br-CHR^{10}CO-$ bedeutet;
in Ic	R^5	$R^{17}-CO-CHR^{10}-CO-$ bedeutet;

108
- 31 -

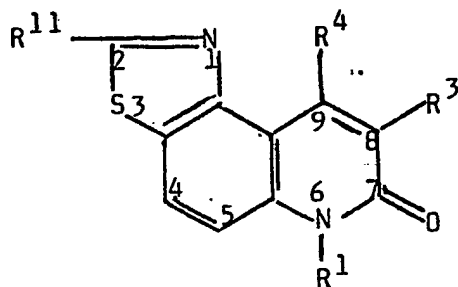
	in Id	R^5	$R^{18}-CHR^{10}-CO-$ bedeutet;
	in Ie	R^5	$R^{19}-CHR^{10}-CO-$ bedeutet;
	in If	R^5	$A_2N-CH=CR^{10}-CO-$ bedeutet;
	in Ig	R^5	Ar bedeutet;
5	in Ih	R^5	Py bedeutet;
	in Ii	R^5	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Thiazolyl bedeutet;
	in Ij	R^5	$2-R^{11}-5-R^{10}-4$ -thiazolyl bedeutet;
10	in Ik	R^5	$2-R^{11}-4$ -thiazolyl bedeutet;
	in Il	R^5	$2-R^{11}-5-R^{10}-4$ -thiazolyl und R^6 und R^{10} zusammen $-CH_2CH_2-$ bedeuten;
	in Im	R^5	$2-R^{11}-5-R^{10}-4$ -thiazolyl und R^6 und R^{10} zusammen $-CH=CH-$ bedeuten;
15	in In	R^5	$2-R^{11}-4-R^{10}-5$ -thiazolyl bedeutet;
	in Io	R^5	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Imidazolyl bedeutet;
	in Ip	R^5	$2-R^{11}-4(5)$ -imidazolyl bedeutet;
20	in Iq	R^5	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Pyrazolyl bedeutet;
	in Ir	R^5	$1-R^{10}-3$ -pyrazolyl, $1-R^{11}-5-R^{10}-3$ -pyrazolyl, $1-R^{10}-5-R^{11}-3$ -pyrazolyl, $3-R^{11}-5$ -pyrazolyl, $1-R^{10}-3-R^{11}-5$ -pyrazolyl, $1-R^{11}-3-R^{10}-5$ -pyra- zolyl oder $1,3$ -Di- $R^{11}-4-R^{10}-5$ -pyrazolyl be- deutet;
25			
	in Is	R^5	$1,3$ -Di- $R^{11}-4-R^{10}-5$ -pyrazolyl und R^6 und R^{10} zusammen $-CH_2CH_2-$ bedeuten;
30	in It	R^5	$1,3$ -Di- $R^{11}-4-R^{10}-5$ -pyrazolyl und R^6 und R^{10} zusammen $-CH=CH-$ bedeuten;

- in Iu R^5 unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach
durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes
Isoxazolyl bedeutet;
- 5 in Iv R^5 3- R^{11} -4- R^{10} -5-isoxazolyl und
 R^6 und R^{10} zusammen $-CH_2CH_2-$ oder $-CH=CH-$ be-
deuten;
- in Iw R^5 unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach
durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Imi-
dazopyridyl bedeutet;
- 10 in Ix R^5 unsubstituiertes oder einfach durch R^{11}
substituiertes 2-Imidazo[1,2-a]pyridyl be-
deutet;
- in Iy R^5 unsubstituiertes oder einfach durch CH_3 ,
 H_2N-CO- , CN , Cl , OH oder NH_2 substituier-
tes 2-Imidazo[1,2-a]pyridyl bedeutet;
- 15 in Iz R^4 Ar-alkyl oder NR^7R^8 und
 R^5 H bedeuten.

Bei den Verbindungen der Formel II handelt es sich um 4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-one (The Ring-Index, Second Edition, American Chemical Society 1960, Nr. 2702), bei denjenigen der Formel Im um 6,7-Dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-one.

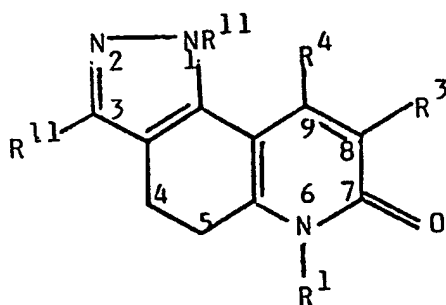


II

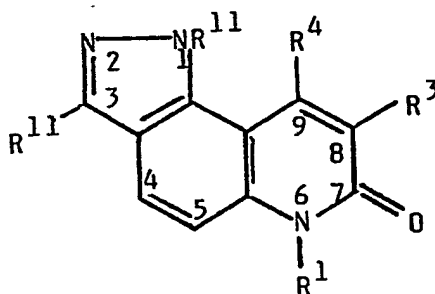


Im

Verbindungen der Formeln Is und It sind dementsprechend 4,5,6,7-Tetrahydro- bzw. 6,7-Dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]chinolin-7-one (Ring-Index, l.c., 2762):

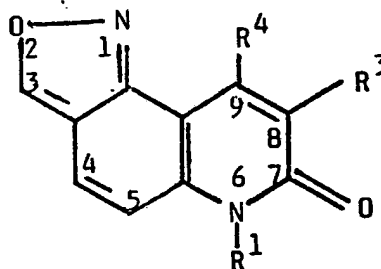
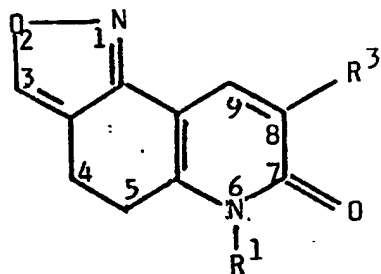


Is



It

Verbindungen der Formel Iv umschließen die nachstehenden 4,5,6,7-Tetrahydro- bzw. 6,7-Dihydro-isoxazolo[4,5-f]chinolin-7-one (nicht in Ring-Index, l.c., beschrieben):



Von den Verbindungen der Formeln Ia bis Iz sind besonders bevorzugt diejenigen der Formel Ii und von diesen wiederum diejenigen der Formeln Ij und vor allem Ik; weiterhin sind Verbindungen der Formeln Ib und Ic, die
 5 insbesondere als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Verbindungen der Formel I von Bedeutung sind, sowie der Formeln Il, Im, In, Iq und Iw, darunter insbesondere die der Formel Iy, bevorzugt.

Weitere bevorzugte Verbindungen sind die der Teilformeln
 10 Iaa bis Iaz, worin

- | | | | |
|----|--------|-------|--|
| | in Iaa | R^5 | Br-CHR ¹⁰ -CO- bedeutet; |
| | in Iab | R^5 | Cl-CHR ¹⁰ -CO- bedeutet; |
| | in Iac | R^5 | CH ₃ -CO-CHR ¹⁰ -CO- bedeutet; |
| | in Iad | R^5 | 2-Ar-4-thiazolyl bedeutet; |
| 15 | in Iae | R^5 | 2-Py-4-thiazolyl bedeutet; |
| | in Iaf | R^5 | 2-NR ⁷ R ⁸ -4-thiazolyl bedeutet; |
| | in Iag | R^5 | 2-NR ⁷ R ⁸ -4-thiazolyl und |
| | | R^7 | und R^8 jeweils H oder A bedeuten; |
| | in Iah | R^5 | 2-NHA-4-thiazolyl bedeutet; |
| 20 | in Iai | R^5 | 2-(CH ₃) ₂ N-CH=N-4-thiazolyl bedeutet; |
| | in Iaj | R^5 | 2-NHAr-4-thiazolyl bedeutet; |
| | in Iak | R^5 | 2-NA ₂ -4-thiazolyl bedeutet; |
| | in Ial | R^5 | 2-NR ⁷ R ⁸ -4-thiazolyl, |
| | | R^7 | H, A, AO-alkyl, Ar, R ¹² R ¹³ N-alkyl oder |
| 25 | | | Ar-alkyl und |
| | | R^8 | H-CO-, A-CO-, Ar-CO- oder Ar-alkyl-CO |
| | | | bedeuten; |
| | in Iam | R^5 | 2-NAR ⁸ -4-thiazolyl und |
| | | R^8 | H-CO-, A-CO-, Ar-CO- oder Ar-alkyl-CO |
| | | | bedeuten; |
| 30 | in Ian | R^5 | 2-NAR ⁸ -4-thiazolyl und |
| | | R^8 | H-CO- oder A-CO- bedeuten; |

- in Iao R^5 2-NR⁷R⁸-4-thiazolyl,
 R^7 H, A, AO-alkyl, Ar, R¹²R¹³N-alkyl oder
 Ar-alkyl und
- 5 in Iap R^8 H-CO- oder A-CO- bedeuten;
 R^5 2-NR⁷R⁸-4-thiazolyl,
 R^7 A und
 R^8 H-CO- oder A-CO- bedeuten;
- in Iaq R^5 2-NR⁷R⁸-4-thiazolyl,
 R^7 A, AO-alkyl, R¹²R¹³N-alkyl oder Ar-alkyl und
 10 R^8 A, Ar oder Ar-alkyl bedeuten;
- in Iar R^5 2-NR⁷R⁸-4-thiazolyl,
 R^7 R¹²R¹³N-alkyl und
 R^8 Ar oder Ar-alkyl bedeuten;
- in Ias R^5 2-NR⁷R⁸-4-A-5-thiazolyl bedeutet;
- 15 in Iat R^5 2-NR⁷R⁸-4-A-5-thiazolyl,
 R^7 H oder A und
 R^8 A-CO- bedeuten;
- in Iau R^5 2-NR⁷R⁸-5-R¹⁰-4-thiazolyl und
 R^6 und R¹⁰ zusammen -CH₂CH₂- bedeuten;
- 20 in Iav R^5 2-NR⁷R⁸-5-R¹⁰-4-thiazolyl und
 R^6 und R¹⁰ zusammen -CH=CH- bedeuten;
- in Iaw R^5 2-NR⁷R⁸-5-R¹⁰-4-thiazolyl,
 R^6 und R¹⁰ zusammen -CH=CH-,
 R^7 H oder A und
- 25 R^8 H, A, H-CO- oder A-CO- bedeuten;
- in Iax R^5 1-R¹⁰-3-R¹¹-5-pyrazolyl,
 R^{10} H oder A und
 R^{11} H, A oder Py bedeuten;
- in Iay R^5 1,3-Di-R¹¹-4-R¹⁰-5-pyrazolyl,
 R^6 und R¹⁰ zusammen -CH₂CH₂- und
 30 R^{11} jeweils H, A oder Py bedeuten;
- in Iaz R^5 1,3-Di-R¹¹-4-R¹⁰-5-pyrazolyl,
 R^6 und R¹⁰ zusammen -CH=CH- und
 R^{11} jeweils H, A oder Py bedeuten.

Von diesen Verbindungen sind jeweils diejenigen bevorzugt, in denen A, Ar und Py die oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, Ia
5 bis Iz und Iaa bis Iaz, worin jeweils zusätzlich

- (a) R^1 H bedeutet;
- (b) R^3 CN, CONH_2 oder NH_2 bedeutet;
- (c) R^3 CN bedeutet;
- (d) R^3 CONH_2 bedeutet;
- 10 (e) R^3 NH_2 bedeutet;
- (f) R^4 H, OA, SA, NR^7R^8 oder $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$ bedeutet;
- (g) R^4 H bedeutet;
- (h) R^4 NR^7R^8 bedeutet;
- (i) R^6 A bedeutet;
- 15 (j) R^6 CH_3 bedeutet;
- (k) R^1 H und
 R^3 CN, CONH_2 oder NH_2 bedeuten;
- (l) R^1 H und
 R^3 CN bedeuten;
- 20 (m) R^1 H und
 R^4 H, OA, SA, NR^7R^8 oder $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$ bedeuten;
- (n) R^1 H und
 R^6 A bedeuten;
- (o) R^1 H und
25 R^6 CH_3 bedeuten;
- (p) R^1 H,
 R^3 CN, CONH_2 oder NH_2 ,
 R^4 H, OA, SA, NR^7R^8 oder $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$ und
 R^6 A bedeuten;
- 30 (q) R^1 H,
 R^3 CN,
 R^4 H, OA, SA, NR^7R^8 oder $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$ und
 R^6 A bedeuten;

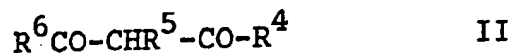
- (r) R^1 H,
 R^3 CN,
 R^4 H oder NR^7R^8 und
 R^6 A bedeuten;
5 (s) R^1 H,
 R^3 CN,
 R^4 H und
 R^6 CH_3 bedeuten;
(t) R^1 H,
10 R^3 CN,
 R^4 NR^7R^8 und
 R^6 CH_3 bedeuten;
(u) R^1 H,
 R^3 $CONH_2$,
15 R^4 H und
 R^6 CH_3 bedeuten;
(v) R^1 H,
 R^3 $CONH_2$,
 R^4 NR^7R^8 und
20 R^6 CH_3 bedeuten;
(w) R^1 H,
 R^3 NH_2 ,
 R^4 H und
 R^6 CH_3 bedeuten.

25 Bei der Definition dieser Formeln müssen natürlich die oben genannten Einschränkungen berücksichtigt werden.

Im übrigen haben vor- und nachstehend R^1 bis R^{21} , A, Ar, Ar' und Py die in Patentanspruch 1 oder 3 angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.
30

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie ihrer Lactimester und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 3.1 eine Dicarbonylverbindung der Formel II



worin
 R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

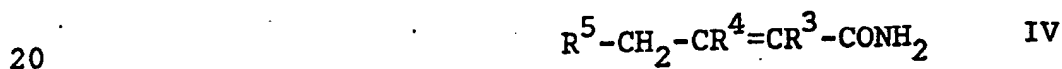
- 10 oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III



- 15 worin
 R^{16}
 R^1 und R^3 R^1NHCO- oder CN bedeutet und die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

umsetzt, oder daß man

- 3.2 ein Amid der Formel IV



26
- 25 -

worin
 R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angege-
 benen Bedeutungen haben
 oder eines seiner reaktionsfähigen Derivate
 mit einer Verbindung der Formel V



worin

X AO oder A_2N bedeuten und

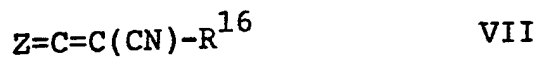
R^6 und A die in Anspruch 1 angege-
 benen Bedeutungen haben

umsetzt, oder daß man

3.3 ein Keton der Formel VI



worin
 R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angege-
 benen Bedeutungen haben
 oder eines seiner reaktionsfähigen Derivate
 mit einem Nitril der Formel VII



worin

Z $(AS)_2$ oder (H,Y) und
 Y HO, AO, A-CO-O-, Ar-SO₂-O-, A_2N oder
 $H_2N-CO-NH-$

27
- 40 -

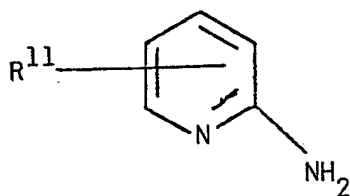
- bedeuten und
A, Ar und R^{16} die in Anspruch 1 bzw.
oben angegebenen Be-
deutungen haben
- 5 umgesetzt, und/oder daß man
- 3.4 ein Keton der Formel I ($R^5 = R^{10}-CH_2-CO-$)
- 3.4.1 zu einem Haloketon der Formel I
($R^5 = Cl-CHR^{10}-CO-$ oder $Br-CHR^{10}-CO-$)
halogeniert oder
- 10 3.4.2 mit einem Ester der Formel $R^{17}-COOA$ (worin
 R^{17} , H, AO, A, Ar, Py, Furyl, oder Thienyl
bedeutet) zu einer Dicarbonylverbindung der
Formel I ($R^5 = R^{17}-CO-CHR^{10}-CO-$) kondensiert,
und/oder daß man
- 15 3.5 ein Haloketon der Formel I ($R^5 = Cl-CHR^{10}-CO-$
oder $Br-CHR^{10}-CO-$)
- 3.5.1 mit einer Verbindung der Formel $R^{18}-H$ (worin
 R^{18} OH, OA, A-COO- oder SCN bedeutet) oder
einem ihrer reaktionsfähigen Derivate zu einer
20 Verbindung der Formel I ($R^5 = R^{18}-CHR^{10}-CO-$)
umsetzt oder
- 3.5.2 mit einem Thioamid der Formel $R^{11}-CS-NH_2$ oder
einem seiner reaktionsfähigen Derivate zu
einem Thiazolderivat der Formel I ($R^5 =$
25 unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach
durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Thia-
zoly) umsetzt oder

28
- 41 -

3.5.3 mit einer Verbindung der Formel R^{19} -SM (worin R^{19} 2-Imidazolinyllthio oder 2-Benzimidazolylthio bedeutet) oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate zu einer Verbindung der Formel I ($R^5 = R^{19}$ -CHR¹⁰-CO-) umgesetzt oder

3.5.4 mit einem Guanidin der Formel $H_2N-C(=NH)-NR^7R^8$ (worin R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben) oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate zu einer Verbindung der Formel I ($R^5 = 2-NR^7R^8$ -4-imidazolyl) umgesetzt oder

3.5.5 mit einem 2-Aminopyridinderivat der Formel VIII



VIII

worin

R^{11} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat zu einem Imidazopyridinderivat der Formel I ($R^5 =$ unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituiertes Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) umgesetzt, oder daß man

3.6 eine Verbindung der Formel I ($R^5 = HO-CHR^{10}-CO-$) mit einer Verbindung der Formel $R^{20}-H$ (worin R^{20} A-COO-, CF_3 -COO-, A-SO₂-O- oder Ar-SO₂-O-

bedeutet) oder einem ihrer reaktionsfähigen
Derivate zu einer Verbindung der Formel I
($R^5 = R^{20}-CHR^{10}-CO-$) umsetzt, oder daß man

- 5 3.7 eine 1,3-Dicarbonylverbindung der Formel I
 ($R^5 = R^{17}-CO-CHR^{10}-CO-$)
- 10 3.7.1 mit einem Hydrazinderivat der Formel
 $R^{11}-NH-NH_2$ zu einem Pyrazolderivat der For-
 mel I ($R^5 =$ unsubstituiertes oder ein- oder
 mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substituier-
 tes Pyrazolyl) oder
- 15 3.7.2 mit Hydroxylamin zu einem Isoxazolderivat der
 Formel I ($R^5 =$ unsubstituiertes oder ein-
 oder mehrfach durch R^{10} und/oder R^{11} substi-
 tuiertes Isoxazolyl) umsetzt, oder daß man
- 20 3.8 eine Carbonylverbindung der Formel I ($R^5 =$
 $R^{21}-CHR^{10}-CO-$, $R^{21} = Cl, Br, A-COO-, CF_3COO-,$
 $A-SO_2-O-$ oder $Ar-SO_2-O-$) mit einem Amidinderi-
 vat der Formel $R^{11}-C(=NH)-NH_2$ zu einem Imida-
 zolderivat der Formel I ($R^5 =$ unsubstituier-
 tes oder ein- oder mehrfach durch R^{10} und/oder
 R^{11} substituiertes Imidazolyl)
- 25 umsetzt,
- und/oder daß man in einer Verbindung der For-
 mel I einen oder mehrere der Reste R^1, R^3, R^4, R^5
 und/oder R^6 in andere Reste R^1, R^3, R^4, R^5 und/oder
 R^6 umwandelt, indem man

- 3.9 eine primäre oder sekundäre Aminogruppe alkyliert, benzyliert oder acyliert und/oder
- 3.10 eine CN-Gruppe zu einer CONH_2 - oder einer COOH-Gruppe oder eine Carbamoyl- oder COOA-Gruppe zu einer COOH-Gruppe oder einen Lactimester zum freien Pyridon und/oder eine Dialkylphosphono-Gruppe zu einer Alkylphosphono- oder zu einer Phosphono-Gruppe oder eine Alkylphosphono-Gruppe zu einer Phosphono-Gruppe und/oder eine Thioethergruppe zu einer OH-Gruppe und/oder eine N-Acyl-Gruppe zu einer NH-Gruppe hydrolysiert und/oder
- 3.11 eine Thioethergruppe mit Ammoniak oder einem Amin der Formel HNR^7R^8 in eine NR^7R^8 -Gruppe umwandelt und/oder
- 3.12 eine Thioethergruppe mit einem Alkohol oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate in eine AO-Gruppe umwandelt und/oder
- 3.13 eine COOH-Gruppe decarboxyliert und/oder
- 3.14 eine -CH-CH-Gruppe zu einer -C=C-Gruppe dehydriert und/oder
- 3.15 eine Thioethergruppe zu einer Sulfoxid- oder zu einer Sulfongruppe oxydiert und/oder
- 3.16 eine COOH- oder Phosphonsäure-Gruppe verestert und/oder

- 3.17 eine N-Oxid-Gruppe zur entsprechenden tertiären Aminogruppe reduziert und/oder
- 3.18 zwei H-Atome durch Kondensation mit einem Amidacetal der Formel $A_2N-CH(OA)$ durch die Gruppe $A_2N-CH=$ ersetzt und/oder
- 3.19 eine Verbindung der Formel I ($R^5 = 2-R^{11}-5-H-4-thiazolyl$, $R^6 = CH_3$) mit einem Ameisensäurederivat zu einer Verbindung der Formel I ($R^5 = 2-R^{11}-5-R^{10}-4-thiazolyl$, R^6 und R^{10} zusammen = $-CH=CH-$) umgesetzt und/oder
- 3.20 zwei H-Atome durch Kondensation mit einem Aldehyd durch die Gruppe $Ar-CH=$ ersetzt und/oder
- 3.21 eine Carbamoylgruppe durch Behandeln mit Halogen und einer starken Base in eine Aminogruppe umwandelt und/oder

daß man eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze überführt.

Die Verbindungen der Formel I werden in der Regel nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner in den oben angegebenen Literaturstellen) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe sind in der Regel bekannt, oder sie können in Analogie zu bekannten Stoffen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Sie können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen, wobei man weitere Zwischenprodukte isolieren kann.

10 Die einzelnen Verfahrensvarianten werden im folgenden näher erläutert.

3.1 Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind solche der Formel $\text{CH}_3\text{-CO-CHR}^5\text{-CHO}$ bzw. $\text{CH}_3\text{-CO-CR}^5\text{=CHOH}$. Als reaktionsfähige Derivate eignen sich besonders die Mono-oxo-monoenamine der Formel $\text{R}^6\text{-CO-CR}^5\text{=CR}^4\text{-N(R}^{22})_2$, insbesondere $\text{CH}_3\text{-CO-CR}^5\text{=CH-N(R}^{22})_2$, worin R^{22} A, insbesondere CH_3 , die beiden Reste R^{22} zusammen auch $\text{-(CH}_2)_4\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_5\text{-}$ oder $\text{-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$ bedeuten. Enamine der Formel $\text{R}^6\text{-CO-CR}^5\text{=CH-NA}_2$ können z.B. aus Carbonylverbindungen der Formel $\text{R}^6\text{-CO-CH}_2\text{-R}^5$ durch Reaktion mit einem Amidacetal der Formel $\text{A}_2\text{N-CH(OA)}_2$ (worin die Gruppen A gleich oder verschieden sein können) erhalten werden. Weitere gut geeignete reaktionsfähige Derivate sind Enolether, z.B. solche der Formel $\text{R}^6\text{-CO-CR}^5\text{=CR}^4\text{-OA}$, insbesondere $\text{R}^6\text{-CO-CR}^5\text{=CHOA}$, sowie zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ($\text{R}^4 = \text{SA}$) die entsprechenden Ketenmercaptale der Formel $\text{R}^6\text{-CO-CR}^5\text{=C(SA)}_2$.

30 Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind Cyanacetamid und Malodinitril.

Die Verbindungen der Formel II bzw. ihre reaktionsfähigen Derivate werden mit den Verbindungen der Formel III vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, beispielsweise eines Alkohols wie Methanol oder Ethanol, eines Ethers wie Tetrahydrofuran (THF) oder eines Amids wie Dimethylformamid (DMF) sowie in Gegenwart eines basischen Katalysators, z.B. eines Alkoholats wie Natrium- oder Kaliummethyolat, -ethyolat oder -propyolat oder eines Hydrids wie NaH umgesetzt. Mit Cyanacetamid und den genannten Enaminen erhält man unter diesen Bedingungen Verbindungen der Formel I mit $R^3 = CN$. Arbeitet man dagegen in Essigsäure, so entstehen überwiegend Verbindungen der Formel I mit $R^3 = CONH_2$. Die Reaktionstemperaturen liegen zweckmäßig zwischen etwa 20 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °.

3.2 Die Reaktion eines Amids der Formel IV (erhältlich z.B. durch Kondensation einer Carbonylverbindung der Formel $R^5-CH_2-CO-R^4$ mit einem Amid der Formel $R^3-CH_2-CONH_2$, vorzugsweise Cyanacetamid) mit einer Verbindung der Formel V [vorzugsweise einem Amidacetal der Formel $A_2N-CR^6(OA)_2$, aber auch einem Orthoester der Formel $R^6C(OA)_3$] erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie DMF bei Temperaturen zwischen etwa 100 und etwa 160 °.

3.3 Von den Ketonen der Formel VI sind diejenigen mit $R^6 = A$ bevorzugt. Diese sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von Estern der Formel R^5-CH_2COOA mit Säureanhydriden zu Diketonen der Formel $R^5-CH(CO-A)_2$ und nachfolgende Säurespaltung durch Behandeln mit Basen. Als reaktionsfähige Derivate von VI eignen sich z.B. die entsprechenden Enolether, Enolester und Enamine.

Bevorzugte Nitrile der Formel VII sind Enamine des Typs $A_2N-CH=C(CN)-R^{16}$, insbesondere $(CH_3)_2N-CH=C(CN)_2$ und $(CH_3)_2N-CH=C(CN)-CONH_2$, die aus Malodinitril bzw. aus Cyanacetamid mit Amidacetalen der Formel $A_2N-CH(OA)_2$ erhältlich sind. Weiterhin sind Ketenmercaptale der Formel $(AS)_2C=C(CN)-R^{16}$ bevorzugt. Die Reaktion von VI mit VII gelingt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines Amids wie DMF oder eines Ethers wie THF, sowie in Gegenwart eines der angegebenen basischen Katalysatoren, z.B. NaH, bei Temperaturen zwischen etwa 20 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 50 und 100 °.

3.4.1 Chlorierung oder Bromierung von Ketonen der Formel I ($R^5 = R^{10}-CH_2-CO-$) führt zu den entsprechenden Chlor- oder Bromketonen der Formel Ib. Die Ausgangsstoffe sind entweder bekannt, oder sie können nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Halogenierung erfolgt zweckmäßig mit elementarem Chlor oder Brom in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, CCl_4 oder Trichlorethylen, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und etwa 50 °, vorzugsweise bei 10 - 30 °. Ein Zusatz von $CuCl_2$ bzw. $CuBr_2$ ist zweckmäßig. Man kann auch mit einem N-Chlor- oder N-Bromamid-derivat, z.B. N-Bromsuccinimid oder N-Chlorhydantoin, halogenieren, vorteilhaft in einem der genannten chlorierten Kohlenwasserstoffe oder in einem Alkohol bei Temperaturen zwischen etwa -10 und etwa 80 ° unter Bestrahlung und/oder Zusatz eines Radikalbildners, z.B. eines Peroxids wie Benzoylperoxid.

3.4.2 Kondensation von Ketonen der Formel I ($R^5 = R^{10}-CH_2-CO-$) mit Estern der Formel $R^{17}-COOA$ führt

zu entsprechenden Dicarbonylverbindungen der Formel Ic, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Amid wie DMF, oder auch in einem Überschuß des eingesetzten Esters bei Temperaturen zwischen etwa -10 und
5 etwa 100 °, vorzugsweise bei 10 - 50 °. Als Kondensationsmittel eignen sich z.B. die oben (3.1) angegebenen Basen.

3.5.1 Umsetzung der Haloketone der Formel Ib mit Verbindungen der Formel $R^{18}-H$ (H_2O , Alkoholen der Formel $A-OH$,
10 Fettsäuren der Formel $A-COOH$ oder $HSCN$) oder ihren reaktionsfähigen Derivaten, z.B. Alkalien bzw. den entsprechenden Alkoholaten oder Salzen, führt zu den entsprechenden Hydroxy-, Alkoxy-, Alkanoyloxy- oder Thiocyanatoketonen der Formel Id, zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines Nitrils wie Acetonitril,
15 oder in Gegenwart eines Überschusses der Verbindung der Formel $R^{18}-H$, z.B. eines Alkohols wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Propanol oder einer Carbonsäure wie Essigsäure, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa
20 150 °, vorzugsweise zwischen 15 und 120 °. So erhält man mit NaOH in Ethanol die entsprechenden Hydroxyketone, mit Na-ethylat in Ethanol dagegen die entsprechenden Ethoxyketone. Zur Herstellung der entsprechenden Alkanoyloxyketone eignet sich zweckmäßig die Umsetzung der Haloketone mit Formamidinium-alkanoaten, wobei die entsprechende Carbonsäure als Lösungsmittel dient, bei
25 Temperaturen um etwa 100 °. Thiocyanate werden z.B. durch Reaktion der Haloketone mit NaSCN oder KSCN in Acetonitril hergestellt.

30 3.5.2 Besonders wichtig ist die Umsetzung der Haloketone mit Thioamiden oder Thioharnstoffen der Formel $R^{11}-CS-NH_2$ zu den bevorzugten Thiazolderivaten der For-

mel Ii, insbesondere Ij oder Ik. Diese Reaktion erfolgt zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF, einem Nitril wie Acetonitril, einem Keton wie Aceton oder in Gemischen dieser Lösungsmittel untereinander und/oder mit Wasser, bei Temperaturen zwischen etwa 10 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °.

Verwendet man als Haloketon ein 6-Halo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion der Formel Ib, worin R^6 und R^{10} zusammen $-CH_2CH_2-$ bedeuten, so erhält man 4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-one der Formel Il. Arbeitet man dabei in DMF als Lösungsmittel, so kann, insbesondere bei höheren Temperaturen (etwa 100 - 130 °), gleichzeitig eine Dehydrierung zu 6,7-Dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-onen der Formel Im erfolgen.

Verwendet man als Thioamid ein Dithiocarbamat wie Ammoniumdithiocarbamat, so erhält man 2-Mercaptothiazolderivate (Ii, $R^{11} = SH$); mit S-Alkyl-dithiocarbamaten entstehen 2-Alkylthiothiazolderivate (Ii, $R^{11} = SA$).

3.5.3 Ethylenthioharnstoff und 2-Mercaptobenzimidazol reagieren mit den Haloketonen nicht zu den entsprechenden Thiazolderivaten; es entstehen unter Abspaltung von HCl bzw. HBr die entsprechenden Verbindungen der Formel Ie.

3.5.4 Die Haloketone Ib können mit Guanidinen der Formel $H_2N-C(=NH)-NR^7R^8$ oder deren reaktionsfähigen Derivaten, insbesondere deren Salzen wie Guanidiniumsulfat, zu entsprechenden Imidazolderivaten (I, $R^5 = 2-NR^7R^8-4-imida-$

- 37 -
~~30~~

zoly1) umgesetzt werden, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Amid wie DMF, in Gegenwart einer der oben (vgl. 3.1) angegebenen Basen wie NaH bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 150 °, insbesondere
5 zwischen 10 und 50 °.

3.5.5 Reaktion der Haloketone Ib mit 2-Aminopyridinen der Formel VIII führt zu den entsprechenden Imidazo[1,2-a]pyridinen der Formel Iw, zweckmäßig unter den oben (3.5.2) für die Herstellung der Thiazolderivate der Formel Ii
10 angegebenen Bedingungen.

3.6 Veresterung von Hydroxyketonen der Formel I ($R^5 = \text{HO}-\text{CHR}^{10}-\text{CO}-$) mit Carbon- oder Sulfonsäuren der Formel $R^{20}-\text{H}$ oder ihren reaktionsfähigen Derivaten, z.B. ihren Anhydriden wie Acetanhydrid, Trifluoressigsäure-
15 anhydrid, oder ihren Chloriden oder Bromiden wie Acetylchlorid, Propionylbromid, Methan- oder Benzolsulfochlorid führt zu den entsprechenden Ketoestern der Formel I ($R^5 = R^{20}-\text{CHR}^{10}-\text{CO}-$). Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines
20 Kohlenwasserstoffs wie Toluol oder eines chlorierten Kohlenwasserstoffs wie CH_2Cl_2 , CHCl_3 oder Trichlorethylen und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin, die im Überschuß auch als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und etwa
25 150 °, vorzugsweise zwischen 10 und 60 °.

3.7.1 Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen der Formel Ic, die z.B. nach 3.4.2 erhältlich sind, mit Hydrazinderivaten der Formel $R^{11}-\text{NH}-\text{NH}_2$ liefert Pyrazolderivate bzw. deren Salze der Formel Iq, zweckmäßig in Gegenwart
30 eines der oben (vgl. 3.5.2) genannten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise eines der genannten Alkohole, bei

Temperaturen zwischen etwa -10° und etwa 150° , vorzugsweise zwischen 10 und 100° , vorteilhaft unter Säurekatalyse (z.B. unter Zusatz von Halogenwasserstoffsäuren, p-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure). Mit $6-R^{17}-CO-1,2,5,6,7,8$ -hexahydrochinolin-2,5-dionen (Formel Ic, R^6 und R^{10} zusammen = $-CH_2CH_2-$) entstehen $3-R^{17}-4,5,6,7$ -tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-f]-chinolin-7-one der Formel Is ($3-R^{11} = R^{17}$). Aus β -Ketoestern der Formel I ($R^5 = AOOC-CHR^{10}-CO-$) entstehen die entsprechenden 3-Hydroxypyrazolderivate (I, $R^5 = 1-R^{11}-3$ -hydroxy-4- R^{10} -5-pyrazolyl).

3.7.2 Aus den 1,3-Dicarbonylverbindungen der Formel Ic entstehen mit Hydroxylamin, das auch in Form seiner Salze eingesetzt werden kann, die entsprechenden Isoxazolderivate der Formeln Iu bzw. Iv, zweckmäßig unter den vorstehend (vgl. 3.7.1) genannten Bedingungen.

3.8 Imidazolderivate der Formel Io sind durch Reaktion von Carbonylverbindungen der Formel I ($R^5 = R^{21}-CHR^{10}-CO-$) mit Amidinderivaten der Formel $R^{11}-C(=NH)-NH_2$ erhältlich. Die Amidinderivate entstehen zweckmäßig in situ aus entsprechenden Imidsäureestern der Formel $R^{11}-C(=NH)-OA$ unter der Einwirkung von Ammoniak, insbesondere mit flüssigem Ammoniak bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 100° , vorzugsweise zwischen 50 und 90° .

3.9 Eine primäre oder sekundäre Aminogruppe kann durch Behandlung mit alkylierenden oder benzylierenden Mitteln in die entsprechende sekundäre oder tertiäre Aminogruppe umgewandelt werden. Als alkylierende Mittel eignen sich z.B. Verbindungen der Formel A-Hal (worin Hal Cl, Br oder J bedeutet) oder entsprechende Sulfonsäureester wie Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Dimethylsul-

- fat, p-Toluolsulfonsäure-methylester, Ethylchlorid, Ethylbromid, Ethyljodid, Diethylsulfat, n-Propylchlorid, -bromid oder -jodid, Benzylchlorid, -bromid oder -jodid. Man kann ferner mit Aldehyden oder Ketonen unter Bildung
- 5 von Aldehyd-Ammoniak-Verbindungen oder Schiffischen Basen kondensieren und diese anschließend entweder hydrieren oder mit einem Alkylierungsmittel behandeln und das erhaltene quartäre Salz anschließend hydrolysieren. Beispielsweise kann man ein primäres Amin durch Kondensation
- 10 mit Benzaldehyd in die N-Benzylidenverbindung überführen und diese mit einem Alkylhalogenid in eines ihrer quartären Salze umwandeln, das nachfolgend z.B. durch Behandeln mit wässrigem Alkohol unter Abspaltung von Benzaldehyd in das sekundäre Amin übergeführt werden kann.
- 15 Man kann ferner mit Aldehyden oder Ketonen unter reduzierenden Bedingungen alkylieren, z.B. in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrierungskatalysator, oder in Gegenwart von NaBH_4 oder NaCNBH_3 , wobei als Zwischenprodukte die entsprechenden Aldehyd-Ammoniake entstehen.
- 20 Beispielsweise kann man eine oder zwei Methylgruppen mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure einführen. Weiterhin kann man mit einem Alkohol, der 1 - 6 C-Atome besitzt, in Gegenwart von Raney-Nickel alkylieren. Die Alkylierung wird zweckmäßig in Gegenwart oder Abwesenheit
- 25 eines der genannten inerten Lösungsmittel, z.B. DMF, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 120 °, vorzugsweise zwischen 40 und 100 °, vorgenommen, wobei auch ein Katalysator zugegen sein kann, vorzugsweise eine Base wie Kalium-tert.-butylat oder NaH.
- 30 Als acylierende Mittel zur Acylierung von primären oder sekundären Aminen der Formel I eignen sich zweckmäßig die Halogenide (z.B. Chloride oder Bromide) oder Anhydride

von Carbonsäuren der Formeln A-COOH, Ar-COOH, Py-COOH, Ar-alkyl-COOH, z.B. Acetanhydrid, Propionylchlorid, Isobutyrylbromid, Ameisensäure-essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid, p-Methoxybenzoylchlorid, Nicotinoylchlorid, Isonicotinoylchlorid. Der Zusatz einer Base wie Pyridin oder Triethylamin bei der Acylierung ist möglich, aber nicht notwendig. Die Acylierung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines Kohlenwasserstoffs wie Benzol oder Toluol, eines Nitrils wie Acetonitril, eines Amids wie DMF oder eines Überschusses einer tertiären Base wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 160 °, vorzugsweise zwischen 20 und 120 °. Behandeln der Amine mit Isocyanaten führt analog zu den entsprechenden Harnstoffen ($R^{11} = A-NH-CO-NH$).

Wenn man mit überschüssigem Acylierungsmittel in saurem, neutralem oder nur schwach basischem Medium arbeitet, entstehen bei der Acylierung zunächst in der Regel die entsprechenden Lactimester der Formel II, die - besonders im Falle von aromatischen Acylierungsmitteln - isoliert werden können. In alkalischem Medium können sie wieder zu den zugrundeliegenden Pyridonen der Formel I hydrolysiert werden.

3.10 In einer Verbindung der Formel I können, falls erwünscht, funktionelle Gruppen hydrolysiert werden, zweckmäßig durch Behandeln mit Säuren, z.B. H_2SO_4 , HCl, HBr, H_3PO_4 , oder mit Basen, z.B. NaOH, KOH, Na_2CO_3 oder K_2CO_3 , in wässriger oder teilweise wässriger Lösung, wobei ein zusätzliches inertes Lösungsmittel anwesend sein kann, z.B. ein Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen etwa 0 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 15 und 110 °.

Im einzelnen können z.B. Nitrilgruppen mit 50-80 %iger Schwefelsäure zu CONH_2 -Gruppen oder unter kräftigeren Bedingungen, z.B. bei höheren Temperaturen, zu COOH -Gruppen hydrolysiert werden. Auch die Hydrolyse von CONH_2 - zu

5 COOH -Gruppen gelingt vorteilhaft mit 50 - 80 %iger Schwefelsäure. Estergruppen können mit verdünnter wässrig-alkoholischer NaOH oder KOH verseift werden. Behandeln der Lactimester mit alkoholischer HCl bei etwa 20 - 80 °

10 führt zu den zugrundeliegenden 2-Pyridonen; unter diesen Bedingungen bleiben Säureamid- und/oder CN -Gruppen im gleichen Molekül in der Regel unverändert. Behandeln von Phosphonsäuredialkylestern mit alkoholischem HCl oder HBr liefert bei milden Bedingungen (z.B. bei ca. 20 °) die

15 entsprechenden Phosphonsäuremonoalkylester, bei kräftigeren Bedingungen (z.B. bei etwa 60 - 70 °) die Phosphonsäuren. Thioethergruppen, insbesondere solche in 4-Stellung des Pyridonrings, können in basischem Medium in Gegenwart von Spuren Wasser zu OH -Gruppen hydrolysiert werden, z.B. auch mit Na-alkoholaten in nicht ganz was-

20 serfreien Alkoholen. N -Acylgruppen können unter Bildung der freien Amine durch Behandeln mit wässrig-alkoholischen Basen, z.B. wässrig-methanolischer NaOH bei 60 - 80 °, abgespalten werden, wobei gleichzeitig vorhandene 3- CN -Gruppen in der Regel nicht angegriffen

25 werden.

3.11 Behandeln einer Thioethergruppe, besonders einer solchen in 4-Stellung (I , $\text{R}^4 = \text{SA}$), mit Ammoniak (z.B. flüssigem oder konzentriert-wässrigem NH_3) oder einem Amin der Formel HNR^7R^8 führt zur entsprechenden NR^7R^8 -

30 Gruppe, wobei eines der genannten inerten Lösungsmittel anwesend sein kann. Die Reaktionstemperaturen liegen

zwischen etwa 60 und etwa 180 °, vorzugsweise zwischen 110 und 150 °, wobei man erforderlichenfalls unter Druck arbeitet.

3.12 Analog kann eine Thioethergruppe, insbesondere eine solche in 4-Stellung, durch Behandeln mit einem Alkohol oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate, z.B. einem entsprechenden Alkalimetallalkoholat, in die entsprechende AO-Gruppe umgewandelt werden. Der auch als Lösungsmittel benutzte Alkohol muß möglichst wasserfrei sein, da sonst eine Hydrolyse zur OH-Gruppe erfolgen kann. Man arbeitet zweckmäßig bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °.

3.13 Eine COOH-Gruppe, insbesondere eine solche in 3-Stellung kann durch Decarboxylierung entfernt werden, z.B. durch Erhitzen in einer hochsiedenden Base wie Chinolin auf etwa 180 bis etwa 220 °. Ein Zusatz eines Katalysators wie Cu kann vorteilhaft sein. Besonders leicht können 4-Aminopyridon-3-carbonsäuren (I, $R^3 = \text{COOH}$, $R^4 = \text{NR}^7\text{R}^8$) als vinyloge Carbaminsäuren decarboxyliert werden. Zweckmäßig werden sie nicht isoliert; wenn man z.B. die entsprechenden 3-Cyanverbindungen mit Alkali, z.B. verdünnter wässriger NaOH, behandelt, entstehen direkt die entsprechenden Verbindungen der Formel I ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{NR}^7\text{R}^8$).

3.14 Eine -CH-CH-Gruppe in Verbindungen der Formel I ($R^5 = R^9\text{-CHR}^{10}\text{-CO-}$, R^6 und R^{10} zusammen = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) kann durch einfaches Erhitzen in DMF auf etwa 90 bis 120 ° zu einer -C=C-Gruppe dehydriert werden. Andere geeignete Dehydrierungsmittel sind beispielsweise Schwefel, Selen,

- Pt-, Pd-, Ni-, Co-, Ag- oder Cu-Katalysatoren, einzeln oder als Mischkatalysatoren (als Metalle oder auf Trägern wie z.B. Kohle, CaCO_3 oder SrCO_3), SeO_2 , Dialkyldisulfide wie Diisoamylidisulfid, Chloranil, konzentrierte Schwefelsäure, FeCl_3 , MnO_2 , verdünnte HNO_3 oder Nitrobenzol. Man dehydriert zweckmäßig bei Temperaturen zwischen etwa 70 und etwa 300 °. Als zusätzliche Lösungsmittel eignen sich z.B. Mesitylen, p-Cymol, Chinolin oder Acetanilid.
- 3.15 Eine in einer Verbindung der Formel I vorhandene Thioethergruppe, insbesondere SA-Gruppe, kann zu einer Sulfoxid- oder zu einer Sulfongruppe oxydiert werden, zweckmäßig mit Wasserstoffperoxid, Persäuren wie Perbenzoesäure oder m-Chlorperbenzoesäure oder Cr(VI)-Verbindungen wie Chromsäure in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, einer Säure wie Essigsäure oder einem Keton wie Aceton, bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 100 °, vorzugsweise 40 und 70 °. Wenn man die berechnete Menge des Oxydationsmittels unter relativ milden Bedingungen verwendet, erhält man überwiegend die Sulfoxide. Mit überschüssigem Oxydationsmittel unter kräftigeren Bedingungen erhält man dagegen überwiegend die Sulfone.
- 3.16 In einer Verbindung der Formel I enthaltene COOH- oder Phosphonsäuregruppen können gewünschtenfalls verestert werden. Zur Veresterung eignen sich Alkohole der Formel A-OH sowie Benzylalkohol und deren reaktionsfähige Derivate. Als reaktionsfähige Derivate kommen insbesondere die entsprechenden Metallalkoholate in Betracht, vorzugsweise die Alkalimetallalkoholate, z.B. Natrium- oder Kaliumalkoholate.

Die Veresterung wird vorteilhaft in Gegenwart eines inertem Lösungsmittels durchgeführt. Gut geeignet sind insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan oder Anisol, Ketone wie Aceton, Butanon oder Cyclohexanon, Amide wie DMF oder Phosphorsäurehexamethyltriimid, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrachlorethylen und Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Sulfolan. Mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel können gleichzeitig vorteilhaft zum azeotropen Abdestillieren des bei der Veresterung gebildeten Wassers verwendet werden. Gelegentlich kann auch ein Überschuß einer organischen Base, z.B. Pyridin, Chinolin oder Triethylamin als Lösungsmittel für die Veresterung angewandt werden. Die Veresterung kann auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels, z.B. durch einfaches Erhitzen der Komponenten in Gegenwart von Natriumacetat, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich zwischen -50 ° und +250 °, vorzugsweise zwischen -20 ° und +80 °. Bei diesen Temperaturen sind die Veresterungsreaktionen in der Regel nach 15 Minuten bis 48 Stunden beendet.

Im einzelnen hängen die Reaktionsbedingungen für die Veresterung weitgehend von der Natur der verwendeten Ausgangsstoffe ab. So wird eine freie Carbonsäure mit einem freien Alkohol in der Regel in Gegenwart einer starken Säure, beispielsweise einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, umgesetzt. Eine bevorzugte Reaktionsweise ist die Umsetzung eines Säureanhydrids oder insbesondere eines Säurechlorids mit einem Alkohol, vorzugsweise in einem basischen Milieu, wobei als Basen

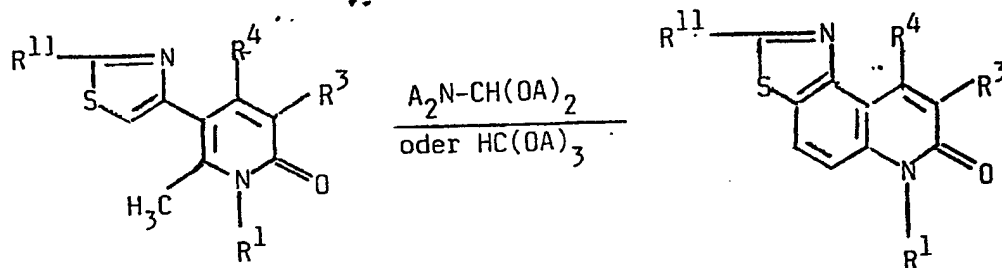
insbesondere Alkalimetallhydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate bzw. -hydrogencarbonate wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalimetallacetate wie Natrium- oder Kaliumacetat, Erdalkalimetallhydroxide wie Calciumhydroxid oder organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Lutidin, Kollidin oder Chinolin von Bedeutung sind.

3.17 Ferner gelingt eine Reduktion einer N-Oxidgruppe zur entsprechenden tertiären Aminogruppe, beispielsweise mit einem Schwermetall wie Eisen, zweckmäßig in Pulverform, wobei man in wässriger Essigsäure bei Temperaturen zwischen etwa 20 und etwa 120 °, vorzugsweise bei Siedetemperatur, arbeiten kann.

3.18 Man kann weiterhin in einer Verbindung der Formel I zwei H-Atome durch Kondensation mit einem Amidacetal der Formel $A_2N-CH(OA)_2$ durch die Gruppe $A_2N-CH=$ ersetzen. Aus primären Aminen entstehen so Verbindungen, die die Gruppierung $A_2N-CH=N-$ enthalten. In dem Amidacetal können die Alkylgruppen gleich oder voneinander verschieden sein; bevorzugt verwendet man Dimethylformamid-dimethylacetal oder -diethylacetal in einem inerten Lösungsmittel wie DMF bei Temperaturen zwischen etwa 50 und etwa 160 °, vorzugsweise zwischen 120 und 150 °.

3.19 Reaktion eines 5-(2-R¹¹-5-H-4-thiazolyl)-6-methylpyridons der Formel I mit einem Ameisensäurederivat, bevorzugt einem Amidacetal der Formel $A_2N-CH(OA)_2$ oder einem Orthoameisensäureester der Formel $HC(OA)_3$, führt

zu einem 2-R¹¹-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f]chinolin-7-on
(Formel I, R⁵ = 2-R¹¹-5-R¹⁰-4-thiazolyl, R⁶ und R¹⁰ zusammen = -CH=CH-):



Man kann z.B. in Essigsäure/Acetanhydrid bei Temperaturen
5 zwischen etwa 20 und etwa 140 °, vorzugsweise zwischen
100 und 120 ° arbeiten. Das tricyclische Produkt kann
auch nach 3.18 als Nebenprodukt erhalten werden, wenn
man eine geeignete Ausgangsverbindung verwendet.

3.20 Verbindungen der Formel I, die eine aktive CH₂-
10 Gruppe enthalten (z.B. solche, die einen Rest R¹¹=
AOOC-CH₂- enthalten), können mit Aldehyden der Formel
Ar-CHO kondensiert werden, wobei die entsprechenden
Benzylidenverbindungen erhalten werden. Die Kondensation
kann in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren
15 vorgenommen werden, z.B. mit Acetanhydrid/Essigsäure oder
mit Pyridin, wobei ein Überschuß der Säure oder Base auch
als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen
etwa 15 und etwa 150 °, vorzugsweise zwischen 80 und 130 °.

3.21 Eine Carbamoylverbindung der Formel I, vorzugsweise eine der Formel I, worin R^3 eine Carbamoylgruppe bedeutet, kann durch Behandeln mit Halogen, vorzugsweise Brom oder Chlor, und einer starken Base, vorzugsweise einem Alkali-
5 metallhydroxid wie NaOH oder KOH, in die entsprechende Aminoverbindung umgewandelt werden, vorzugsweise in eine solche der Formel I, worin R^3 NH_2 bedeutet. Man arbeitet zweckmäßig unter den Bedingungen eines Hofmann-Abbaus, bevorzugt in wässriger Lösung bei Temperaturen zwischen
10 etwa 40 und etwa 100 °, insbesondere bei etwa 100 °.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden. Für diese Umsetzung kommen Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren
15 verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische,
20 aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure,
25 Benzoessäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.
30

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre optischen Antipoden getrennt werden.
- 10 Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,
- 15 säure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure.

- Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet,
- 20 die bereits optisch-aktiv sind.

- Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer
- 25 Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- 30

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylen-
10 glykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten,
15 Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben,
20 Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabi-
25 lisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere der Herzinsuffizienz und der arteriellen Hypertonie sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten positiv inotrop wirkenden Substanzen, wie Sulmazol oder Amrinon, verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 und 500 mg, insbesondere zwischen 20 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt. Im Vergleich zu den bisher zur Therapie der Herzinsuffizienz verwendeten Digitalis-Glykosiden zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch verbesserte therapeutische Breite und periphere Entlastung aus.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

Beispiel 1

Man erhitzt ein Gemisch von 56 g Cyclohexan-1,3-dion und 60 g Dimethylformamid-dimethylacetal 2,5 Std. auf dem Dampfbad und kühlt ab. Der erhaltenen Lösung von 2-Dimethylaminomethylencyclohexan-1,3-dion werden 300 ml Methanol, 27 g CH_3ONa und 47 g Cyanacetamid zugesetzt. Das Gemisch wird 4 Std. auf 100° erhitzt, in Wasser gegossen und mit Essigsäure angesäuert. Man kühlt, filtriert ab, trocknet und erhält so 3-Cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion; Zers. ab 290° .

Analog erhält man mit den entsprechenden N-R^1 -cyanacetamiden:

- 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 1-Ethyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 15 1-Propyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 1-Butyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 1-Isobutyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 1-Hexyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion
- 1-Benzyl-3-cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion

20 Beispiel 2

Man löst 0,23 g Na in 40 ml Propanol, gibt 3,09 g 2-(N-Isopropyl-acetamido)-4-methyl-5-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol [erhältlich durch Reaktion von 3-Brom-4-oxopentansäureethylester mit N-Isopropylthioharnstoff zu 2-Isopropylamino-4-methyl-thiazol-5-essigsäureethylester, Verseifung zur freien Säure (F. 195-197°), Reaktion mit Acetanhydrid/Pyridin, nachfolgende Säurespaltung zu 2-(N-Isopropylacetamido)-4-methyl-5-(2-oxopropyl)-thiazol und Umsetzung mit Dimethylformamid-diethylacetal] und 0,84 g Cyanacetamid unter Rühren

hinzu, kocht das Gemisch 6 Std., dampft ein, versetzt mit Wasser, dann mit Salzsäure bis pH 2 und erhält 3-Cyan-5-(2-N-isopropyl-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon, F. 248-250°. Daneben wird 3-Carbamoyl-5-(2-N-isopropyl-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon isoliert, F. 269-270°.

Analog erhält man:

mit 2-Acetamido-4-methyl-5-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol das 3-Cyan-5-(2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon, F. > 355°;

mit 2-(N-p-Methoxyphenyl-acetamido)-4-methyl-5-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol das 3-Cyan-5-(2-N-methoxyphenyl-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon;

15 mit 2-N-Ethyl-propionamido-4-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol das 3-Cyan-5-(2-N-ethyl-propionamido-4-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon, F. 263-265°;

mit 2-N-Methyl-acetamido-4-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol das 3-Cyan-5-(2-N-methylacetamido-4-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon, F. 320-322°;

mit 2-N-Benzyl-acetamido-4-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol das 3-Cyan-5-(2-N-benzylacetamido-4-thiazolyl)-2-pyridon, F. 250-253°.

Beispiel 3

25 Ein Gemisch von 3,09 g 2-(N-Isopropyl-acetamido)-4-methyl-5-(1-dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl)-thiazol und 0,95 g Cyanacetamid in 5 ml Essigsäure wird 1 Std. auf 120° er-

53
- 53 -

hitzt. Man kühlt ab und versetzt mit Wasser. 3-Carbamoyl-5-(2-N-isopropyl-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon, F. 269-270°, fällt aus.

5 Analog erhält man 3-Carbamoyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-pyridon-6-carbonsäuremethylester.

Beispiel 4

Man löst 2,3 g Na in 50 ml Methanol, tropft eine Lösung von 8,4 g Cyanacetamid in 100 ml Methanol hinzu, rührt 5 Min. und gibt eine Lösung von 16,8 g 2-Ethoxymethylen-10 1,3-cyclohexandion in 60 ml Methanol hinzu. Nach 1std. Kochen dampft man ein und löst das zurückbleibende Na-Salz in wenig Wasser. Nach dem Ansäuern wird das erhaltene 2-(2-Cyan-2-carbamoylethyliden)-cyclohexandion abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in 200 ml Ethanol gelöst 15 und 2 Std. gekocht. Nach dem Eindampfen erhält man 3-Cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion; Zers. ab 290°.

Beispiel 5

Man löst 2,3 g Na in 350 ml Isopropanol, versetzt unter 20 Rühren mit 8,4 g Cyanacetamid und nach 15 Min. mit 35,1 g 1,1-Dimethylthio-2-(2-p-methoxyphenyl-4-thiazolyl)-1-buten-3-on [erhältlich durch Reaktion von p-Methoxy-thiobenzamid mit 3-Oxo-4-chlorbutansäureethylester zu 2-p-Methoxyphenyl-thiazol-4-essigsäureethylester, Verseifung, Reaktion mit 25 Acetanhydrid/Pyridin zu 2-p-Methoxyphenyl-4-(2,4-dioxo-3-pentyl)-thiazol, Säurespaltung zu 2-p-Methoxyphenyl-4-(2-oxopropyl)-thiazol und Umsetzung mit CS₂/CH₃J]. Nach 4std. Kochen dampft man ein, löst das erhaltene Salz in

Wasser und fällt mit 8 %iger Salzsäure das 3-Cyan-4-methylthio-5-(2-p-methoxyphenyl-4-thiazolyl)-6-methyl-2-pyridon.

Beispiel 6

- 5 Ein Gemisch von 2,93 g 2-Oxo-3-dimethylaminomethylen-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Kondensation von 2,4-Dimethoxybenzaldehyd mit Dimethylaminoessigsäuremethylester zu 2-Dimethylamino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-acrylsäuremethylester, Hydrolyse
10 mit 1 n Salzsäure bei 20° zu 2-Oxo-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-propionsäuremethylester und Reaktion mit Dimethylformamid-diethylacetal], 8 g Cyanacetamid, 0,48 g NaH und 100 ml DMF wird bei 110° 4 Std. gerührt. Man gießt auf Eis, säuert mit Salzsäure an und erhält 3-Cyan-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-pyridon-6-carbonsäuremethylester,
15 F. 207-209°.

Beispiel 7

- Man rührt ein Gemisch von 23 g 2-Cyan-3-methyl-4-p-methoxyphenyl-2-butensäureamid (cis-trans-Gemisch; erhältlich
20 durch Kondensation von p-Methoxyphenylaceton mit Cyanacetamid), 16,2 g Dimethylformamid-diethylacetal und 45 ml DMF 6 Std. bei 145° und dampft ein. Nach chromatographischer Trennung (Kieselgel; Elution mit Ethylacetat) erhält man 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-p-methoxyphenyl-
25 2-pyridon (F. 260-261°; aus Ethylacetat), 3-Cyan-4-p-methoxybenzyl-2-pyridon (F. 199-200°; aus wässriger Essigsäure) und 3-Cyan-4-methyl-5-p-methoxyphenyl-2-pyridon (F. 261-265°; aus wässriger Essigsäure).

Analog erhält man:

- 3-Cyan-4-methyl-5-phenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-o-tolyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-m-tolyl-2-pyridon
- 5 3-Cyan-4-methyl-5-o-methoxyphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-m-methoxyphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-p-chlorphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-(2-pyridyl)-2-pyridon
- 10 3-Cyan-4-methyl-5-(3-pyridyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-methyl-5-(4-pyridyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-phenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-o-tolyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-m-tolyl-2-pyridon
- 15 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-o-methoxyphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-m-methoxyphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-p-methoxyphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-p-chlorphenyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-
- 20 pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-(2-pyridyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-(3-pyridyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-dimethylaminovinyl)-5-(4-pyridyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-benzyl-2-pyridon
- 25 3-Cyan-4-o-methylbenzyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-m-methylbenzyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-o-methoxybenzyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-m-methoxybenzyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-p-methoxybenzyl-2-pyridon
- 30 3-Cyan-4-p-chlorbenzyl-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(2-pyridylmethyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(3-pyridylmethyl)-2-pyridon
- 3-Cyan-4-(4-pyridylmethyl)-2-pyridon.

Beispiel 8

Ein Gemisch von 11,2 g Cyclohexan-1,3-dion, 12,1 g Dimethylaminomethylen-malonsäuredinitril, 4,8 g NaH und 250 ml THF wird 6 Std. unter Rühren gekocht. Man konzentriert, gibt Wasser zu, säuert mit Salzsäure an und erhält 3-Cyan-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-2,5-dion; Zers. ab 290°.

Analog erhält man aus 2-(2-Oxopropyl)-8-carbamoyl-imidazo[1,2-a]pyridin (erhältlich durch Reaktion von 2-Amino-3-carbamoylpyridin mit 4-Chlor-3-oxo-butansäureethylester zu 8-Carbamoylimidazo[1,2-a]pyridin-2-essigsäureethylester, Reaktion mit Acetanhydrid/Pyridin zu 2-(2,4-Dioxo-3-pentyl)-8-carbamoyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Säurespaltung) das 3-Cyan-5-(8-carbamoyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-6-methyl-2-pyridon, Zers. ab 350°.

Beispiel 9

Man suspendiert 17,6 g 3-Cyan-5-acetyl-6-methyl-2-pyridon (vgl. EP-OS 0089022) in 250 ml Dichlormethan, fügt 0,5 g CuBr₂ hinzu und versetzt tropfenweise mit 17,6 g Brom unter Rühren. Nach 12 Std. Rühren bei 20° wird das erhaltene 3-Cyan-5-bromacetyl-6-methyl-2-pyridon abfiltriert und mit wässrigem Methanol gewaschen. F. 238°.

Analog erhält man durch Bromierung der entsprechenden Ketone:

- 25 3-Cyan-5-bromacetyl-2-pyridon
3-Cyan-4-methoxy-5-bromacetyl-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brompropionyl)-6-methyl-2-pyridon, F. 229°
(Zers.)

- 57 -

- 3-Cyan-5-(2-brombutyryl)-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-bromacetyl-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brompropionyl)-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brombutyryl)-6-ethyl-2-pyridon
5 3-Cyan-5-bromacetyl-6-propyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brompropionyl)-6-propyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brombutyryl)-6-propyl-2-pyridon
3-Cyan-5-bromacetyl-6-butyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-brompropionyl)-6-butyl-2-pyridon
10 3-Cyan-5-(2-brombutyryl)-6-butyl-2-pyridon
3-Cyan-6-brom-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-dion,
F. 225-227°.
3-Carbamoyl-5-bromacetyl-6-methyl-2-pyridon.

- Durch Chlorierung sind analog (CuCl_2 ; tropfenweises
15 Versetzen mit einer Lösung der berechneten Menge Chlor
in CH_2Cl_2) erhältlich:

- 3-Cyan-5-chloracetyl-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-4-methoxy-5-chloracetyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorpropionyl)-2-pyridon
20 3-Cyan-5-(2-chlorbutyryl)-2-pyridon
3-Cyan-5-chloracetyl-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorpropionyl)-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorbutyryl)-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-chloracetyl-6-propyl-2-pyridon
25 3-Cyan-5-(2-chlorpropionyl)-6-propyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorbutyryl)-6-propyl-2-pyridon
3-Cyan-5-chloracetyl-6-butyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorpropionyl)-6-butyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-chlorbutyryl)-6-butyl-2-pyridon
30 3-Cyan-6-chlor-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-dion
3-Carbamoyl-5-chloracetyl-6-methyl-2-pyridon.

- 57 -
- 11 -

Beispiel 10

Eine Lösung von 1,76 g 3-Cyan-5-acetyl-6-methyl-2-pyridon in 40 ml DMF wird unter Rühren mit 1,2 g NaH, dann nach 30 Min. mit 2 ml Diethylcarbonat versetzt. Anschließend
5 werden weitere 5,3 ml Diethylcarbonat bei 35 - 40 ° zuge-
tropft. Man rührt noch 3,5 Std. bei 20 - 25 °, gießt auf
Eis, säuert bis pH 2 an und filtriert das erhaltene
3-Cyan-5-ethoxycarbonylacetyl-6-methyl-2-pyridon ab;
F. 174 - 175°.

10 Analog erhält man:

3-Cyan-5-ethoxycarbonylacetyl-2-pyridon
3-Cyan-5-methoxycarbonylacetyl-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-4-methoxy-5-ethoxycarbonylacetyl-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(2-ethoxycarbonyl-propionyl)-6-methyl-2-pyridon
15 3-Cyan-5-ethoxycarbonylacetyl-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-6-ethoxycarbonyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-
2,5-dion
3-Carbamoyl-5-ethoxycarbonylacetyl-6-methyl-2-pyridon.

Beispiel 11

20 Man versetzt eine Lösung von 1,76 g 3-Cyan-5-acetyl-6-
methyl-2-pyridon in 30 ml DMF mit 1,2 g NaH (80 %ig) und
anschließend mit 4,4 g Ethylacetat. Nach 3std. Rühren
bei 20° gießt man auf Eis, gibt 2 n HCl bis pH 5,5
hinzu und filtriert das erhaltene 3-Cyan-5-(1,3-dioxo-
25 butyl)-6-methyl-2-pyridon ab; F. 222-225°.

Analog erhält man durch Esterkondensation:

3-Cyan-5-formylacetyl-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxobutyl)-2-pyridon

59
- 12 -

- 3-Cyan-5-(1,3-dioxopentyl)-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxo-3-phenylpropyl)-6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxo-3-p-methoxyphenyl-propyl)-6-methyl-
2-pyridon
5 3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-
6-methyl-2-pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(4-pyridyl)-propyl]-6-methyl-2-
pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2-furyl)-propyl]-6-methyl-2-
10 pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2-thienyl)-propyl]-6-methyl-2-
pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxobutyl)-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxopentyl)-6-ethyl-2-pyridon
15 3-Cyan-5-(1,3-dioxo-3-phenylpropyl)-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-(1,3-dioxo-3-p-methoxyphenyl-propyl)-6-ethyl-
2-pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-
6-ethyl-2-pyridon
20 3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(4-pyridyl)-propyl]-6-ethyl-2-
pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2-furyl)-propyl]-6-ethyl-2-pyridon
3-Cyan-5-[1,3-dioxo-3-(2-thienyl)-propyl]-6-ethyl-2-
pyridon
25 3-Cyan-6-hydroxymethylen-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-
2,5-dion
3-Carbamoyl-6-acetyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-dion
3-Carbamoyl-6-(2,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-
chinolin-2,5-dion
30 3-Carbamoyl-6-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-
chinolin-2,5-dion
3-Cyan-6-acetyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-
dion, F. 265-268° (Zers.)
3-Cyan-6-propionyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-dion
35 3-Cyan-6-benzoyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-2,5-dion